



EPO - DG 1

14. 04. 2005

(82)

Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

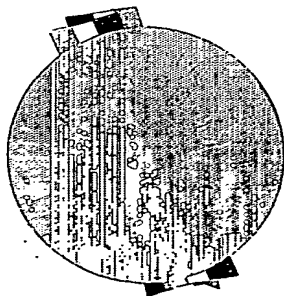
Ufficio G2



**Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:
INVENZIONE INDUSTRIALE N. MI 2003 A 002523**

Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

Roma, li..... 24 DIC. 2004'



IL FUNZIONARIO

Elena Bonelli
Elena Bonelli

MODULO A (1/2)

AL MINISTERO DELLE ATTIVITA' PRODUTTIVE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI (U.I.B.M.)

MI 2003 A 0 0 2 5 2 3

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE N°



A. RICHIEDENTE/I

COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	A1	AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO A.C.R.A.F. S.p.A.		
NATURA GIURIDICA (PF/PG)	A2	PG	COD. FISCALE PARTITA IVA	A3 01258691003
LOCALITÀ DI RESIDENZA/STATO	A4	ROMA		
COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	A1			
NATURA GIURIDICA (PF/PG)	A2		COD. FISCALE PARTITA IVA	A3
INDIRIZZO COMPLETO	A4			
A. RECAPITO OBBLIGATORIO IN MANCANZA DI MANDATARIO	B0	(D = DOMICILIO ELETTIVO, R = RAPPRESENTANTE)		
COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	B1			
INDIRIZZO COMPLETO	B2			
CAP/LOCALITÀ/PROVINCIA	B3			
C. TITOLO	C1			
		"Forma di dosaggio per uso orale comprendente un farmaco antiinfiammatorio non steroideo e trometamina"		

D. INVENTORE/I DESIGNATO/I (DA INDICARE ANCHE SE L'INVENTORE COINCIDE CON IL RICHIEDENTE)


COGNOME E NOME	D1	MARCHITTO LEONARDO
NAZIONALITÀ	D2	ITALIANA
COGNOME E NOME	D1	MARIOTTI FRANCESCA
NAZIONALITÀ	D2	ITALIANA
COGNOME E NOME	D1	RAGNI LORELLA
NAZIONALITÀ	D2	ITALIANA
COGNOME E NOME	D1	
NAZIONALITÀ	D2	

E. CLASSE PROPOSTA

SEZIONE	CLASSE	SOTTOCLASSE	GRUPPO	SOTTOGRUPPO
E1	E2	E3	E4	E5

F. PRIORITA'

DERIVANTE DA PRECEDENTE DEPOSITO ESEGUITO ALL'ESTERO

STATO O ORGANIZZAZIONE	F1		TIPO	F2	
NUMERO DI DOMANDA	F3		DATA DEPOSITO	F4	
STATO O ORGANIZZAZIONE	F1		TIPO	F2	
NUMERO DI DOMANDA	F3		DATA DEPOSITO	F4	
G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICROORGANISMI	G1				
FIRMA DEL/DEI RICHIEDENTE/I	P.P. AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO A.C.R.A.F. S.p.A. DR. MASSIMO MARCHI 				

I MANDATARIO DEL RICHIEDENTE PRESSO L'UIBM

LA/E SOTTOINDICATA/E PERSONA/E HA/HANNO ASSUNTO IL MANDATO A RAPPRESENTARE IL TITOLARE DELLA PRESENTE DOMANDA INNANZI ALL'UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI CON L'INCARICO DI EFFETTUARE TUTTI GLI ATTI AD ESSA CONNESSI (DPR 20.10.1998 N. 403).

NUMERO ISCRIZIONE ALBO COGNOME E NOME;	I1	ISCR. N. 202 MARCHI MASSIMO
DENOMINAZIONE STUDIO	I2	MARCHI & PARTNERS S.R.L.
INDIRIZZO COMPLETO	I3	VIA PIRELLI, 19
CAP/LOCALITÀ/PROVINCIA	I4	20124 MILANO
L. ANNOTAZIONI SPECIALI	L1	

M. DOCUMENTAZIONE ALLEGATA O CON RISERVA DI PRESENTAZIONE

TIPO DOCUMENTO	N. ES. ALL.	N. ES. RIS.	N. PAG. PER ESEMPLARE
PROSPETTO A, DESCRIZ., RIVENDICAZ. (OBBLIGATORIO 1 ESEMPLARE)	1		10
DISEGNI (OBBLIGATORI SE CITATI IN DESCRIZIONE, 1 ESEMPLARE)	0		
DESIGNAZIONE D'INVENTORE	0		
DOCUMENTI DI PRIORITÀ CON TRADUZIONE IN ITALIANO	0		
AUTORIZZAZIONE O ATTO DI CESSIONE	0		
	(SI/NO)		
LETTERA D'INCARICO	SI		
PROCURA GENERALE	NO		
RIFERIMENTO A PROCURA GENERALE	NO		
	(LIRE/EURO)		IMPORTO VERSATO ESPRESSO IN LETTERE
ATTESTATI DI VERSAMENTO	EURO	CENTOESSANTADUE/69 (162,69)	
FOGLIO AGGIUNTIVO PER I SEGUENTI PARAGRAFI (BARRARE I PRESCELTI) DEL PRESENTE ATTO SI CHIEDE COPIA AUTENTICA? (SI/NO)	A	D	F
SI CONCEDE ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO? (SI/NO)	NO		
DATA DI COMPILAZIONE	17/12/2003		
FIRMA DEL/DEI RICHIEDENTE/I	P.P. AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO A.C.R.A.F. S.p.A. DR. MASSIMO MARCHI <i>mmarchi</i>		


VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA	MI 2003 A 0 0 2 5 2 3		
C.C.I.A.A. DI	MILANO		Cod. 15
IN DATA	19 DIC. 2003	, IL/ I RICHIEDENTE/ I SOPRAINDICATO/ I HA/ HANNO PRESENTATO A ME	
LA PRESENTE DOMANDA CORREDATA DI N.	2	FOGLI AGGIUNTIVI PER LA CONCESSIONE DEL BREVETTO SOPRARIPORTATO.	
N. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE			
IL DEPOSITANTE	L'UFFICIALE ROGANTE CORTONESI MAURIZIO		

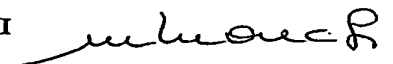


PROSPETTO MODULO A
DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE

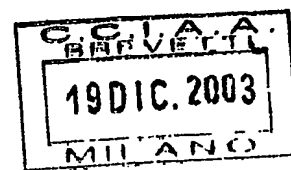
NUMERO DI DOMANDA: MI 2003 A 0 0 2 5 2 3	DATA DI DEPOSITO: 19 DIC. 2003
A. RICHIEDENTE/I COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE, RESIDENZA O STATO AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A. ROMA	
C. TITOLO "Forma di dosaggio per uso orale comprendente un farmaco antiinfiammatorio non steroideo e trometamina"	

	SEZIONE	CLASSE	SOTTOCLASSE	GRUPPO	SOTTOGRUPPO
E. CLASSE PROPOSTA					
O. RIASSUNTO Forma orale comprendente un farmaco antiinfiammatorio non steroideo e 0,2-50 parti in peso di trometamina per ogni parte in peso di <i>FANS</i> .					
P. DISEGNO PRINCIPALE <div style="text-align: right; margin-top: 200px;"></div>					

FIRMA DEL/DEI
RICHIEDENTE/I

P.P. AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A.
DR. MASSIMO MARCHI 

DESCRIZIONE



Della Domanda di Brevetto per Invenzione Industriale dal Titolo:

"Forma di dosaggio per uso orale comprendente un farmaco antiinfiammatorio non steroideo e trometamina"

a nome : *AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A.*

La presente invenzione riguarda una forma di dosaggio per uso orale comprendente un farmaco antiinfiammatorio non steroideo (*FANS*) e trometamina.

MI 2003 A 0 0 2 5 2 3

Più in particolare, la presente invenzione riguarda una forma di dosaggio per uso orale comprendente da 0,2 a 50 parti in peso di trometamina per ogni parte di un farmaco antiinfiammatorio non steroideo (*FANS*).

Nel corso della presente descrizione e delle rivendicazioni i termini "*FANS*" e "farmaco antiinfiammatorio non steroideo" comprendono anche i farmaci antiinfiammatori non steroidei in forma di sali farmaceuticamente accettabili e di singoli enantiomeri puri o arricchiti.

È noto che alcuni antiinfiammatori non steroidei (*FANS*), tra cui l'ibuprofen, hanno un "chemesthetic effect" (effetto irritante) a livello del cavo orale, gola e faringe (Breslins et al. "Ibuprofen as a chemesthetic stimulus: evidence of a novel mechanism of throat irritation", Chem. Sens. 26:55-65,2001).

Ciò rende irritanti e sgradevoli le forme di dosaggio farmaceutiche per uso orale, contenenti farmaci antiinfiammatori non steroidei, come ibuprofene, naprossene, flurbiprofene o loro enantiomeri, sotto forma, ad esempio, di compresse parzialmente deglutibili, masticabili, od orosolubili, di granulati e

polveri sospese o sciolte prima dell'assunzione, di collutori, di nebulizzazioni (spray), caramelle, pastiglie, sciroppi, gocce, gel orali e simili.

Nel corso della presente descrizione e delle rivendicazioni, il termine "uso orale" si riferisce sia alla somministrazione orale sistemica, sia alla somministrazione orale topica, ed il termine "forma orale" si riferisce alle forme di dosaggio farmaceutiche per uso orale.

Le forme orali a base di *FANS* sono state oggetto di molte ricerche per migliorarne la tollerabilità da parte del paziente.

Tuttavia, generalmente, gli ingredienti che si sono dimostrati capaci di limitare la sensazione di bruciore di gola hanno anche dimostrato di conferire alle forme orali delle caratteristiche gustative, quali ad esempio lisciviosità, salinità, amaro, che comportano una palatabilità inaccettabile.

È quindi ancora molto sentita l'esigenza di un ingrediente capace non solo di eliminare la sensazione di bruciore di gola dei *FANS* ma anche di conferire una palatabilità accettabile alle forme orali a base di *FANS*.

Ora è stato trovato che questa caratteristica è posseduta dalla trometamina quando viene aggiunta ad una forma orale comprendente un farmaco antiinfiammatorio non steroideo (*FANS*) in ragione di 0,2-50 parti in peso per ogni parte di *FANS*.

In un suo primo aspetto, la presente invenzione riguarda, quindi, una forma orale comprendente un farmaco antiinfiammatorio non steroideo, caratterizzata dal fatto di comprendere anche 0,2-50 parti in peso di trometamina.

Preferibilmente, la quantità di trometamina va da 1,4 a 2,5 parti in peso e, ancor più preferibilmente, da 1,4 a 2,2 parti in peso per ogni parte in peso di

FANS.

Vantaggiosamente, la forma orale della presente invenzione comprende anche glicina e/o vitamina B6.

Tipicamente, la quantità di glicina va da 0,025 a 20 parti in peso per ogni parte in peso di *FANS*.

A sua volta la quantità di vitamina B6 varia, preferibilmente, anch'essa da 0,025 a 20 parti in peso per ogni parte in peso di *FANS*.

Tipici esempi di *FANS* secondo la presente invenzione sono ibuprofene, naprossene, flurbiprofene, ketoprofene, fenbufene, fenoprofene, acido mefenamico, diclofenac, etodolac, indometacina, sulindac, nimesulide, piroxicam, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, i loro sali farmaceuticamente accettabili ed i loro eventuali enantiomeri.

Le caratteristiche di tollerabilità e di palatabilità della forma di dosaggio della presente invenzione sono state evidenziate in vivo nell'uomo mediante confronto con soluzioni acquose del sale sodico del *FANS* in esame.

Valgano i seguenti esempi ad illustrare ulteriormente l'invenzione senza, tuttavia, limitarla.

ESEMPIO DI CONFRONTO 1

Soluzione A

Ingredienti	Quantità (g)
Ibuprofen sodico	0,4
Acqua demineralizzata	q.b. 100 ml

pH compreso fra 7,0 e 7,5

ESEMPIO DI CONFRONTO 2

Soluzione B

Ingredienti	Quantità (g)
Flurbiprofene sodico	0,25
Acqua demineralizzata	q.b. 100 ml

pH compreso fra 7,0 e 7,5

ESEMPIO 1

Granulato (idrosolubile) C

Ingredienti	Quantità (g)
Ibuprofen 80 BP	0,4
Saccarina Sodica	0,03
Trometamina	0,600
Aroma limone Givaudan 96833-51	0,1
Acesulfame K	0,03
Vitamina B 6	0,15
Zucchero per Compressione dir.	3
Monopalmitato di Saccarosio	0,022385

ESEMPIO 2

Spray Orale D

Ingredienti	Quantità (g)
Flurbiprofene	0,25
Glicerolo FU IX	10
Alcool etilico 95°C	10
Sorbitolo 70	7
Saccarina sodica	0,150
Trometamina	0.5
Benzoato di sodio	0,150

Tween 20	1
Mint cool flavour	0,195%
Blu patent	0,0006
Acqua demineralizzata	q.b. a 100 ml

SAGGIO DI PALATABILITA'

Si è resa necessaria una scelta del panel di persone per la misurazione della palatabilità (taste-masking) delle forme di dosaggio esaminate perché l'irritazione della mucosa orale da parte dei *FANS* mostra una grande variabilità individuale. Infatti, mentre per alcuni soggetti l'irritazione può essere "leggermente rilevabile" altri la definiscono "forte" o "molto forte" (Breslins et al. "Ibuprofen as a chemesthetic stimulus: evidence of a novel mechanism of throat irritation", Chem. Sens. 26:55-65,2001).

È quindi stato selezionato un panel di individui chiaramente sensibile all'azione irritante dei *FANS* mediante il test descritto qui di seguito.

A 40 persone di età compresa da 20 a 40 anni è stato somministrata la Soluzione A e sono state date indicazioni per la definizione corretta dello stimolo irritativo percepito come segue:

Stimolo	Descrizione
bruciore	Sensazione generata da abrasione della cute oppure dall'esposizione a temperatura alta, oppure all'azione irritativa dell'alcool
puntura	Breve sensazione prodotta come da una puntura d'insetto o da delle spine
pizzicore	Sensazione simile a quella dovuta all'azione di piccoli aghi che penetrano
intorpidimento	Sensazione diffusa come da inizio d'azione di un anestetico (non è la mancanza di sensazione)

Inoltre i 40 soggetti erano stati istruiti sulle seguenti procedure operative:

- come definire la sensazione ricevuta secondo le terminologie definite dalla tabella precedente,
- come effettuare l'operazione di risciacquo, di deglutizione e di spruzzo

delle preparazioni nonché di familiarizzare con la sensazione di sottofondo presente nelle preparazioni senza principi attivi.

Ad ognuno dei 40 soggetti era anche stato richiesto di seguire la seguente procedura standard nell'assunzione delle preparazioni:

- sorvegliare, mantenere nel cavo orale per 10 secondi e poi deglutire 10 ml di acqua demineralizzata,
- sorvegliare, mantenere nel cavo orale per 10 secondi e poi deglutire 10 ml di formulazione della Soluzione A.

Poi, ai 40 soggetti è stato chiesto di valutare l'intensità dell'irritazione nel cavo orale ed il gusto percepito al tempo 0, a 30 secondi, 1 minuto e 5 minuti dopo la somministrazione e sono stati assegnati 3 punti a coloro che definivano la sensazione "alta", 2 punti a coloro che la definivano "media", un punto a coloro che la definivano "bassa" e zero punti a coloro che la definivano "nulla".

Sono stati così selezionati solo i 18 soggetti il cui punteggio aveva superato i 40 punti ed erano, quindi, risultati i più sensibili a percepire le sensazioni sgradevoli generate dai *FANS*.

A questi 18 soggetti è stato chiesto di valutare la palatabilità delle forme di presentazione dell'invenzione (Granulato C e Spray Orale D) in confronto con la Soluzione A e, rispettivamente, la Soluzione C.

La procedura seguita ed i punteggi assegnati erano come quelli descritti più sopra salvo che nel caso dello Spray D i pazienti si spruzzavano in bocca due puff da 200 µl e poi deglutivano lo Spray spruzzato, mentre nel caso del Granuto C ad ogni paziente veniva somministrato il contenuto (peso medio = 4,33 g) di una bustina sciolto in 100 ml di acqua e mescolato per 30 secondi.

Inoltre, i tempi di valutazione sono stati più protratti perché ai 18 soggetti è stato chiesto di valutare l'intensità dell'irritazione nel cavo orale ed il gusto percepito al tempo 0, a 30 secondi, 1 minuto, 2 minuti, 3 minuti, 5 minuti, 10 minuti e 15 minuti dopo la somministrazione.

Nella prima prova, il primo giorno ognuno dei 18 individui ha ricevuto la Soluzione A (100 ml) ed il secondo giorno la soluzione acquosa di Granulato C (4,33 g sciolti in 100 ml di acqua).

Nella seconda prova, il primo giorno ognuno dei 18 individui ha ricevuto la Soluzione B ed il secondo giorno lo Spray D.

Per ogni paziente è stata calcolata la somma delle valutazioni (0-15 minuti) per, rispettivamente, il bruciore, la puntura, il pizzicore, l'intorpidimento ed altro, e la somma delle valutazioni (0-15 minuti) ottenuta per tutte le sensazioni. Tali parametri sono stati analizzati con il metodo "signed-rank" di Wilcoxon per confrontare la Soluzione A con la soluzione di Granulato C e, rispettivamente, la Soluzione B con lo Spray Orale D.

Il primo confronto ha dimostrato che la soluzione di Granulato C dell'invenzione è risultata meno irritante, sgradevole e maggiormente palatabile rispetto alla Soluzione A sia per ogni singola sensazione esaminata, sia per la somma delle valutazioni ottenuta per tutte le sensazioni.

Il secondo confronto ha dimostrato che lo Spray Orale D dell'invenzione risulta meno irritante, sgradevole e maggiormente palatabile rispetto alla Soluzione B sia per ogni singola sensazione esaminata, sia per la somma delle valutazioni ottenuta per tutte le sensazioni.

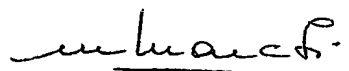
RIVENDICAZIONI

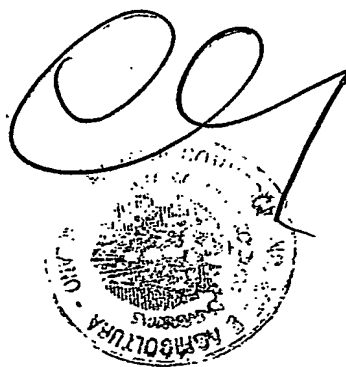
1. Una forma orale comprendente un farmaco antiinfiammatorio non steroideo (*FANS*), caratterizzata dal fatto di comprendere anche 0,2-50 parti in peso di trometamina per ogni parte in peso di *FANS*.
2. Una forma orale secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto di comprendere 1,4-2,5 parti in peso di trometamina per ogni parte in peso di *FANS*.
3. Una forma orale secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto di comprendere 1,4-2,2 parti in peso di trometamina per ogni parte in peso di *FANS*.
4. Una forma orale secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3, caratterizzata dal fatto di comprendere anche glicina.
5. Una forma orale secondo la rivendicazione 4, caratterizzata dal fatto di comprendere da 0,025 a 20 parti in peso di glicina per ogni parte in peso di *FANS*.
6. Una forma orale secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 5, caratterizzata dal fatto di comprendere anche vitamina B6.
7. Una forma orale secondo la rivendicazione 6, caratterizzata dal fatto di comprendere da 0,025 a 20 parti in peso di vitamina B6 per ogni parte in peso di *FANS*.
8. Una forma orale secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 7, caratterizzata dal fatto che il *FANS* è scelto dal gruppo comprendente ibuprofene, naprossene, flurbiprofene, ketoprofene, fenbufene, fenoprofene, acido mefenamico, diclofenac, etodolac, indometacina, sulindac, nimesulide, piroxicam, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, i loro



sali farmaceuticamente accettabili ed i loro eventuali enantiomeri.

9. Una forma orale secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 8, caratterizzata dal fatto di essere in forma di granulato idrosolubile e di contenere ibuprofen.
10. Una forma orale secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 8, caratterizzata dal fatto di essere in forma di spray e di contenere flurbiprofene.


Dr. Massimo MARCHI



Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP04/014465

International filing date: 16 December 2004 (16.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: IT
Number: MI2003A 002523
Filing date: 19 December 2003 (19.12.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 28 April 2005 (28.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record.

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☒ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.